



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO
POSGRADO DE IMAGENOLOGÍA**



**Umbral volumétrico por Resonancia Magnética para determinar el
resultado perioperatorio en macroadenoma hipofisiario no
funcionante**

**ANTEPROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA**

**AUTOR: VELÁSQUEZ GONZÁLEZ SABRINA GABRIELA. MD
TUTOR: YURI GALLINO CORDONA. ESP**

GUAYAQUIL - ECUADOR

CONTENIDO

RESUMEN.....	-4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I.....	7
1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Justificación	9
1.3. Pregunta de la investigación	10
1.4. Objetivos.....	11
1.4.1 Objetivo General.....	11
1.4.2 Objetivos Específicos	11
1.5. Hipótesis.....	11
1.6. Viabilidad	11
1.7. Las variables.....	12
1.7.1. Variable independiente.....	12
1.7.2. Variable dependiente.....	12
CAPITULO II.....	¡Error! Marcador no definido.
2.1. Teoría general	24
CAPITULO III.....	25
3.1. Materiales	25
3.1.1. Localización.....	26
3.1.3. Recursos a emplear.....	27
3.1.4. Universo y muestra	27
3.2. Métodos	27
3.2.1. Diseño Metodológico	28
3.2.2. Tipo de investigación	28
3.2.3. Técnica e instrumento de recolección de datos	28
3.2.4. Criterios de inclusión y exclusión	29
3.2.4.1. Criterios de inclusión.....	29
3.2.4.2. Criterios de exclusión	29
3.2.5. Análisis de resultados.....	30
3.2.6. Consideraciones éticas	¡Error! Marcador no definido.
3.2.7. Cuadro de operacionalización de las variables.....	32

3.2.8. Cronograma	¡Error! Marcador no definido.
3.2.9. Presupuesto	33
Bibliografía
.....	34

RESUMEN

Los macroadenomas de hipófisis no funcionantes (MaHNF) pueden causar síntomas producto del efecto de masa, por lo que generalmente requieren de intervención quirúrgica. Se ha probado varios métodos de pronóstico de éxito y fracaso de la cirugía, todos con resultados poco contundente y contradictorios. Se ha planteado que el volumen del MaHNF prequirúrgico podría ser predictivo de complicaciones.

Objetivos: Determinar si el umbral volumétrico por RM se asocia con el resultado perioperatorio en MaHNF. Metodología: Se desarrollará un estudio de casos y controles de tipo B en el que se incluirán de manera no aleatoria por conveniencia pacientes consecutivos con diagnóstico de MaHNF que fueron intervenidos por cirugía endoscópica transesfenoidal, con diagnóstico histopatológico y examen de imágenes por resonancia magnética. Se excluirán pacientes sin posibilidad de seguimiento, con apoplejía hipofisaria. Para el análisis estadístico se empleará t de student Fisher, Prueba de Chi-cuadrado de homogeneidad considerándose significativos valores de $P < 0.05$. Se construirá una curva operativa y se calculará el área bajo la curva. Resultados Esperados: Comprobar que existe asociación entre el umbral volumétrico y el resultado posquirúrgico de los MaHNF

Palabras clave: macroadenoma de hipófisis. tratamiento, diagnóstico por imágenes, predicción.

ABSTRACT

Non-functioning macroadenomas of the pituitary gland (MaHNF) can cause mass effect symptoms and therefore generally require surgical intervention. Several methods of prognostic success and failure of surgery have been tried, all with little conclusive and contradictory results. It has been suggested that the volume of the preoperative MaHNF could be predictive of complications. Objectives: To determine if the volumetric threshold by MRI is associated with the perioperative result in MaHNF. Methodology: A type B case-control study will be developed, in which consecutive patients with a diagnosis of MaHNF who underwent transsphenoidal endoscopic surgery, with histopathological diagnosis and magnetic resonance imaging examination, will be included in a non-randomized manner for convenience. Patients with no possibility of follow-up, with pituitary apoplexy, will be excluded. For the statistical analysis, Student Fisher's t test will be used, Chi-square test of homogeneity, considering significant values of $P < 0.05$. An operating curve will be constructed and the area under the curve will be calculated. Expected Results: Verify that there is an association between the volumetric threshold and the post-surgical result of the MaHNF.

Key words: pituitary macroadenoma. treatment, imaging diagnosis, prediction.

INTRODUCCIÓN

La ejecución de esta investigación es de vital importancia por la demanda de pacientes con diagnóstico de macroadenomas hipofisarios, lo cual repercute en la vida cotidiana de los pacientes afectados, la realización temprana de estudios como la Resonancia Magnética es el método de elección para la obtención de imágenes y evolución de cambios en el tumor después de la cirugía, es una de las herramientas diagnósticas para su estudio ya que nos permite la caracterización de estas lesiones y a su vez nos ayuda a identificar estructuras afectadas y las posibles complicaciones que puedan presentar dependiendo del grado de invasión de la lesión. Siendo el tratamiento de elección para esta patología la resección transesfenoidal endoscópica, la cual puede ser completa e incompleta conllevando a la regresión tumoral.

El Hospital Teodoro Maldonado es de Tercer nivel de atención y de alta complejidad, que atiende a pacientes con este tipo de patologías, junto con el servicio de Neurocirugía consta de todos los servicios necesarios para la identificación y tratamiento, por lo tanto es necesario que posea una herramienta predictiva de morbilidad y mortalidad perioperatoria que haya sido evaluada y probada institucional de modo que evite la incertidumbre del médico neurocirujano, de actuar según el resultado obtenido, lo cual beneficiaría al paciente con intervenciones tempranas o preventivas tendientes a disminuir el impacto de los procesos mórbidos o mortales.

Los adenomas hipofisarios son los tumores más frecuentes de la región sellar que surge de las células epiteliales de la hipófisis. Representan del 12 al 19% de los tumores intracraneales y son el tercer tumor intracraneal primario más común en el adulto después de meningiomas y gliomas. (Onofrij et al., 2018). Los macroadenomas hipofisarios no funcionales (tumores que miden más de 10 mm o más) comprenden aproximadamente un tercio de todos los adenomas hipofisarios y se tratan con cirugía transesfenoidal (Hassani et al., 2022). La etiología de estos tumores es aún desconocida y la mayoría son idiopáticos. Con respecto a la mutación genética esta rara vez se identifica (Agustsson et al., 2015) con una tasa de casos familiares muy baja (Hashemi-Madani et al., 2021; Juknytė et al., 2021).

Esta investigación pretende establecer el umbral volumétrico por resonancia magnética para determinar el resultado perioperatorio en dicho Hospital en el periodo de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

Con este fin la presente investigación será realizada y estructurada en diferentes capítulos.

El Capítulo I, se especificó la situación del problema, la justificación de la investigación y los objetivos conseguidos. En el Capítulo II, se reflejaron antecedentes referenciales en base al tema investigado y se incluyeron las bases teóricas para el soporte de esta. En el Capítulo III, se establecieron los procesos metodológicos, tipo y diseño de la investigación, población y muestra, criterios de inclusión y exclusión, así como las técnicas de recolección de la investigación, los cuales fueron estudiados y argumentados en el Capítulo IV que posteriormente nos permitieron llegar a las conclusiones de la investigación el Capítulo V.

CAPITULO I

1.1 Planteamiento del problema

Los MaHNF son tumores de la hipófisis anterior, generalmente de crecimiento lento y benignos con un tamaño de más de 10 mm (Freda et al., 2011), que constituyen alrededor de un tercio de todas las neoplasias hipofisarias. Se estima una prevalencia del 0,20% en la población general, los datos son discordantes en cuanto al sexo más frecuente, cuya incidencia máxima se encuentra entre la cuarta y la octava décadas de la vida.

A nivel mundial, tienen una prevalencia de 7 a 22 casos por 100 000 habitantes (Daly et al., 2006; Fernandez et al., 2010) y una tasa de incidencia estandarizada de 1,02 a 1,08/100 000 (Ntali et al., 2016; Raappana et al., 2010).

En Latinoamérica, recientemente en una investigación efectuada en Argentina, en pacientes añosos se encontró una prevalencia de infección 70.3% (Staldecke et al., 2019). En un estudio realiza en Caracas Venezuela la incidencia de macroadenomas reportada fue del 73% entre 100 pacientes (López-Ruíz et al., 2021).

En Quito, Ecuador, un estudio efectuado en 80 pacientes con adenomas hipofisarios informó una prevalencia de macroadenomas del 55% (Gualancañay-Guashpa, 2016). En un estudio efectuado en el mismo país, pero en la ciudad de Guayaquil, la prevalencia de macroadenomas entre 112 pacientes estudiados fue del 71.42% en pacientes con adenomas en la glándula pituitaria (Echeverría-Lolín y Mancero-Merino, 2016). Así mismo el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, cuenta con un servicio de neurocirugía que cada año recibe cerca de 10 a 12 pacientes anuales con MaHNF que son intervenidos y reciben seguimiento lo que permite su evaluación a largo plazo.

Los adenomas hipofisarios son un grupo diverso de tumores asociados con una mayor morbilidad y mortalidad atribuida a su posible hipersecreción hormonal, sus efectos de masa (incluido el hipopituitarismo) y las secuelas adversas relacionadas con la terapia (por ejemplo, radioterapia) (Fernandez et al., 2010). Como no causan síndromes de hipersecreción hormonal hipofisaria, el diagnóstico se realiza

incidentalmente durante la obtención de imágenes radiológicas para otras indicaciones o cuando son lo suficientemente grandes como para ejercer efectos de presión en los tejidos circundantes. Los exámenes de imágenes son, en este caso, unas de las herramientas diagnósticas de mayor importancia para el estudio de esta patología y su seguimiento. La Resonancia magnética se ha convertido en una de las pruebas que más se están empleando para el estudio de esta patología, tanto en el diagnóstico como en la valoración perioperatoria.

Dado que la hipófisis juega un papel esencial en el control de otras glándulas endocrinas, tener éxito en el postquirúrgico de esta glándula es muy importante y así como determinar la posibilidad de complicaciones por lo que es necesario tener parámetros pronóstico de éxito y complicaciones, lo que es especialmente importante en una institución como el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, casa de salud que en su condición de tercer nivel de complejidad y atención recibe pacientes con endocrinopatías de hipófisis que requieren cirugía, ya que cuenta con un servicio de Neurocirugía. Los MaHNF representan aproximadamente el 33.3% de los adenomas hipofisarios y se deben tratar quirúrgicamente con cirugía transesfenoidal (AlMalki et al., 2020; Almutairi et al., 2018) con lo que la función hipofisaria se normaliza en el 20% al 50% (Fleseriu et al., 2021; Seejore et al., 2021). Debido a la gran importancia del tema que abordará el trabajo, su ejecución ha recibido el beneplácito y apoyo de las autoridades tanto del Servicio de Neurocirugía como del Servicio de Imágenes.

Se debe de contar con métodos para predecir la posible aparición de complicaciones perioperatorias en pacientes con MaHNF. Diversos estudios han demostrado que algunos hallazgos en la resonancia magnética (RM) puede ser útil para predecir y, posiblemente, prevenir estas complicaciones relacionadas. Por otro lado, el Hospital cuenta con una base de datos que permite el acceso al expediente clínico de todos los pacientes que con MaHNF que han sido intervenidos, lo que hace posible la recolección de los datos requeridos para ejecutar el proyecto de investigación. Finalmente, esta investigación propone evaluar los siguientes objetivos: caracterizar etaria, sexual y clínicamente a los pacientes de la muestra, establecer los volúmenes de los MaHNF, clasificar los resultados perioperatorios para la resección del MaHNF, identificar el punto de corte del tamaño de los MaHNF que se relaciona con el mayor riesgo de eventos adversos en el perioperatorio.

1.2 Justificación

La realización de este estudio es de suma importancia debido a la frecuencia elevada de macroadenoma no funcionante, ha sido reportado que la resección puede ser incompleta o parcial, conllevando a la regresión tumoral, lo que afecta la calidad de vida del paciente drásticamente, facilitando la detección de la lesión de forma temprana a través de estudios de imagen como la Resonancia Magnética.

Desde el punto de vista social el estudio, busca dar a conocer la importancia de esta patología y así prevenir posibles complicaciones relacionadas tras el tratamiento quirúrgico.

Desde el punto de vista económico, se espera con la realización de los estudios de imagen de forma temprana en especial la resonancia magnética, así como los hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio, llegar a un diagnóstico temprano y oportuno con el fin de disminuir la estancia, gastos en el manejo intrahospitalarios empleados.

Desde el punto de vista Político, se busca desarrollar recomendaciones basadas en evidencia para informar la toma de decisiones en el manejo de esta patología como también de posibles complicaciones que se puedan presentar posterior a la cirugía, como parte de un plan estratégico de salud gubernamental.

Se justifica esta investigación debido a que la información estadística que se obtenga a través de esta sea utilizada para proporcionar información detallada sobre el tratamiento y pronóstico de los pacientes con macroadenoma hipofisarios no funcionantes y brindar además un amplio conocimiento sobre estos, así como su epidemiología.

Con la problemática establecida y como propósito secundario se busca introducir esta temática en Ecuador para incentivar a otras investigaciones sobre este tema debido a la escasa información que existe en este país.

1.3 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el umbral volumétrico por RM que se asocia con el resultado perioperatorio en MaHNF?

1.4.1 Objetivo General

Determinar si el umbral volumétrico por RM se asocia con el resultado perioperatorio en MaHNF

1.4.2 Objetivos Específicos

1.4.2.1 Caracterizar etaria, sexual y clínicamente a los pacientes de la muestra

1.4.2.2 Establecer los volúmenes de los MaHNF

1.4.2.3 Clasificar los resultados perioperatorios para la resección del MaHNF

1.4.2.4 Identificar el punto de corte del tamaño de los MaHNF que se relaciona con el mayor riesgo de eventos adversos en el perioperatorio.

1.5 Hipótesis

El umbral volumétrico por RM se asocia con el resultado perioperatorio en MaHNF

1.6 Viabilidad

La presente investigación es viable porque siendo en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo una red de atención en salud de pacientes de referencia local y nacional, tiene una demanda en este tipo de pacientes, ya que cuenta con infraestructura, en este caso virtual, que es el AS400, un sistema en el cual se registra el historial médico de sus respectivos pacientes.

El tema del trabajo de titulación fue aprobado por el consejo de la Facultad de medicina humana y ciencias de la salud de la Universidad de Guayaquil, de la misma manera la recolección de datos y la propuesta del trabajo de titulación fue aprobó por el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. A su vez se cuenta con los recursos humanos, la autora de la investigación Dra. Velásquez González Sabrina Gabriela, estudiante

de Escuela de posgrado en Imagenología de la Universidad de Guayaquil. Además, implementar recursos materiales y tecnológicos apropiados para el desarrollo del mismo.

1.7. Las variables

1.7.1 Variable Independiente

Umbral volumétrico del MaHNF por RM

1.7.2 Variable Dependiente

Resultado de la cirugía por MaHNF

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Teoría general

Los adenomas hipofisarios son tumores de la hipófisis anterior, la mayoría de crecimiento lento y benignos. Se clasifican según el tamaño o la célula de origen. El macroadenoma describe un tumor de más de 10 mm. Los tumores pituitarios gigantes miden más de 40 mm. Existen macroadenomas hipofisarios funcionantes en los que el tipo celular que los compone provoca un aumento de la secreción de una o múltiples hormonas de la hipófisis anterior. Alternativamente, hay MaHNF que no secretan hormonas, pero que potencialmente pueden comprimir las áreas circundantes de la hipófisis anterior y provocar deficiencias hormonales (Freda et al., 2011; Tahara et al., 2022).

La patogenia sigue siendo desconocida y la mayoría son esporádicos. La mutación genética rara vez es una característica (Agustsson et al., 2015) y los casos familiares representan 5 % de todos los tumores hipofisarios (Hashemi-Madani et al., 2021; Juknytė et al., 2021) pero se ha encontrado mutación en los siguientes genes relacionados con el desarrollo de adenomas hipofisarios:

MEN1: tienen una mutación de pérdida de función de la inhibición de crecimiento de tumores (Tichomirowa et al., 2009)

MEN 4: tiene una mutación en el gen inhibidor de la CDKN1B (Pellegata et al., 2006)

CNC: hay una mutación de la línea germinal del gen supresor de tumores PRKAR1A que conduce acromegalia (Stratakis et al., 2001)

FIPA: la mutación de la proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburo arilo (AIP) se puede encontrar en un 15% y se relaciona con acromegalia. Estos tumores suelen ser agresivos (Tichomirowa et al., 2009)

El macroadenoma hipofisario se presenta con efectos de masa y potencialmente deficiencia o exceso hormonales. La apoplejía hipofisaria es una hemorragia repentina en el adenoma hipofisario; siendo muy raro. Se presenta con síntomas de

un efecto de masa que incluye dolores de cabeza repentinos y cambios en la visión junto con deficiencia hormonal (Freda et al., 2011; Russ et al., 2022).

Los síntomas por el efecto de masa son discapacidad visual en aproximadamente el 40% al 60% de los pacientes. La extensión supraselar del adenoma hipofisario comprime el quiasma óptico y produce defectos del campo visual. El defecto bitemporal es el patrón más prevalente, seguido de los defectos homónimos. La afectación del nervio oculomotor puede provocar diplopía, mientras que los nervios craneales cuarto, quinto y sexto también pueden verse afectados por tumores invasivos (Ferrante et al., 2006; Zheng et al., 2021). El dolor de cabeza se informa comúnmente; sin embargo, es inespecífico. Se pueden observar amenorrea en las mujeres y disfunción eréctil en los hombres cuando hay deficiencia de gonadotropina. La deficiencia de la hormona del crecimiento (GH) en adultos provoca fatiga y aumento de peso. La deficiencia de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) son aumento de peso, fatiga, intolerancia al frío y estreñimiento. La deficiencia de la hormona corticotrópica suprarrenal (ACTH) se presenta con fatiga, artralgia, pérdida de peso, presión arterial baja, mareos, náuseas, vómitos y dolor abdominal (Russ et al., 2022).

En el caso de los adenomas funcionantes o secretores. Si la secreción elevada es de la prolactina se suprime los niveles de gonadotropina, provocando infertilidad, disminución de la libido y osteoporosis en ambos sexos. Las mujeres presentan amenorrea y galactorrea, mientras que los hombres presentan disfunción eréctil y ginecomastia. Si la secreción elevada es de GH (acromegalia) se presentan dolores de cabeza, cambios en la visión, aumento en el tamaño del anillo o del zapato, artritis, síndrome del túnel carpiano y sudoración excesiva. Clínicamente, los pacientes tienen rasgos faciales toscos, protuberancia frontal, nariz agrandada, prognatismo, lengua agrandada y papilomas cutáneos. Pueden estar presentes en el momento del diagnóstico otras comorbilidades como hipertensión, miocardiopatía, apnea obstructiva del sueño y múltiples pólipos colónicos. La elevación de la secreción de ACTH (enfermedad de Cushing) se presenta con aumento de peso, debilidad muscular, trastornos del estado de ánimo, hematomas fáciles y fracturas múltiples. Las características clínicas incluyen cara redonda, plétora facial, grasa supraclavicular, equimosis y estrías moradas en el área abdominal y axilas. Si la

secreción elevada es de TSH los pacientes tienen síntomas de palpitaciones, arritmias, pérdida de peso, temblores y bocio (Russ et al., 2022).

La mayoría de los macroadenomas hipofisarios se detectan incidentalmente en la tomografía (TC) de rutina. Se necesita una resonancia magnética (RM) con gadolinio para distinguir una masa de un aneurisma y evaluar si hay hemorragia en la masa. Además, se justifica la detección de hipopituitarismo y la evaluación de hipersecreción. Se recomienda una evaluación bioquímica completa, incluso en pacientes asintomáticos. Esta evaluación incluye la medición de varias hormonas como prolactina, TSH, T4 libre, hormona estimulante del folículo (FSH), IGF-1, GH, ACTH, estradiol, testosterona, BMP y cortisol en ayunas temprano en la mañana (Ferrante et al., 2006; Freda et al., 2011; Russ et al., 2022; Samperi et al., 2019)

El nivel de prolactina generalmente se correlaciona con el tamaño del adenoma. Un nivel sérico de prolactina superior a 200 ng/ml sugiere macroadenoma secretor de prolactina. El IGF-1 en suero es una prueba de detección para el diagnóstico de acromegalia y deficiencia de GH. Un nivel de GH no suprimido de más de 1 ng/dl con hiperglucemia confirma la acromegalia. En adultos, la deficiencia aislada de GH requiere una evaluación adicional con pruebas de provocación como la prueba de hipoglucemia inducida por insulina, la prueba de estimulación con glucagón o la prueba de estimulación con macimorelina recientemente desarrollada (Russ et al., 2022).

El nivel de cortisol en ayunas temprano en la mañana puede ser útil para evaluar la insuficiencia del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA); si el cortisol matutino es equívoco o bajo, el médico debe obtener una prueba de estimulación con cosintropina. La medición aleatoria del nivel de cortisol no ayuda a identificar a los pacientes con exceso de cortisol. Las pruebas de detección de la enfermedad de Cushing incluyen el control del cortisol salival nocturno (alrededor de la medianoche), el cortisol libre en orina de 24 horas o la prueba de supresión con dexametasona (DST). El cortisol salival nocturno tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90% si se realiza con precisión. Un nivel de cortisol de 1,8 mcg/dl o superior sugiere hipercortisolemia. El cortisol libre en orina requiere una recolección precisa de orina de 24 horas. Una vez que se confirma bioquímicamente la hipercortisolemia, el siguiente paso es encontrar la etiología comprobando la ACTH. La hipercortisolemia

con niveles elevados de ACTH sugiere un adenoma corticotropo. Los adenomas productores de ACTH suelen ser pequeños y una resonancia magnética de la cabeza puede ser normal en el 50% de los pacientes. En el contexto de una RM normal de cabeza o un microadenoma hipofisario de menos de 0,6 cm, se recomienda estudiar el seno petroso inferior (IPSS) para diferenciar entre Cushing ectópico e hipofisario. La medición del nivel de ACTH se realiza antes y después de la estimulación con la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Un aumento de tres veces en los niveles de ACTH sugiere una fuente hipofisaria. El adenoma productor de TSH se presentará con T4 y T3 elevadas con TSH inapropiadamente normal o elevada. Los niveles bajos de estradiol o testosterona con niveles normales o bajos de LH/FSH sugieren hipogonadismo hipogonadotrópico (Russ et al., 2022).

En los adenomas no funcionales que no requieren manejo quirúrgico, es importante el seguimiento anual con endocrinología para evaluar el crecimiento tumoral y el desarrollo de hipopituitarismo. La RM de la cabeza se obtiene anualmente durante tres años y, si es estable, a partir de entonces con menos frecuencia. La resección transesfenoidal se recomienda en pacientes con macroadenomas y los siguientes escenarios: Déficit de campo visual por tumor, otras anomalías visuales como oftalmoplejía, compresión de los nervios ópticos o quiasma en las imágenes, apoplejía hipofisaria con alteración visual, pérdida de la función endocrina, crecimiento significativo del tumor hipofisario con el tiempo. La radioterapia es una consideración en pacientes con tumor persistente residual o recurrente. (Dineen et al., 2017; Ferrante et al., 2006; Freda et al., 2011; Samperi et al., 2019; Varlamov et al., 2019)

En el adenoma secretor de prolactina, los agonistas de la dopamina (AD) son el tratamiento de primera línea para los tumores secretores de prolactina. Los AD actualmente disponibles son cabergolina y bromocriptina. La cabergolina es más del 90% efectiva para normalizar los niveles de prolactina y disminuir el tamaño del tumor. Los efectos adversos de la AD son mareos debido a la hipotensión postural, anomalías valvulares del corazón y el desarrollo de conductas compulsivas o cambios de humor. La AD podría suspenderse después de dos años de tratamiento si la RM de la cabeza no mostrara un tumor visible. Es necesario monitorear los niveles séricos de prolactina anualmente en estos pacientes, ya que existe cierto riesgo de recurrencia o crecimiento después de suspender los AD. La cirugía transesfenoidal a

menudo se reserva para tumores secretores de prolactina que son resistentes al tratamiento médico, pacientes que desarrollan efectos adversos a los agonistas de la dopamina y en pacientes que desean un embarazo con un tamaño tumoral de más de un centímetro. La radioterapia se usa en casos raros de prolactinomas agresivos (Russ et al., 2022).

En el adenoma secretor de GH el tratamiento médico se considera en pacientes con niveles persistentemente elevados de IGF-1 y GH tres meses después de la cirugía o en candidatos no quirúrgicos con tumores invasivos. Los análogos de somatostatina (SSA) son el tratamiento de primera línea para la acromegalia. Los SSA disponibles actualmente son octreotida, lanreotida y pasireotida. Los efectos adversos de la SSA incluyen sedimentos y cálculos en la vesícula biliar, calambres abdominales, flatulencia, diarrea y alopecia. La pasireotida puede provocar hiperglucemia en el 50 al 70 % de los pacientes. Los AD, como la cabergolina, también se usa para IGF-1 levemente elevada después de la cirugía o como terapia adjunta con SSA. Si la GH permanece elevada, se puede usar pegvisomant, un bloqueador del receptor de GH, en combinación con SSA o solo para el tratamiento de la acromegalia. El tratamiento con radiación se puede usar como complemento en pacientes con niveles elevados de IGF-1 después de la cirugía, pero tardará varios años en ser efectivo (Russ et al., 2022).

En el adenoma secretor de ACTH la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de primera línea para la enfermedad de Cushing. La tasa de curación es del 70% al 90% en manos de un cirujano experto con cirugías iniciales y repetidas. La cabergolina el pasireotide, pasireotide LAR, son los medicamentos para disminuir la secreción de ACTH. El ketoconazol, la metirapona, el mitotano y el etomidato también reducen la producción de cortisol suprarrenal. El bloqueador de los receptores de glucocorticoides, mifepristona, puede usarse en pacientes seleccionados con hipercortisolemia y diabetes. La adrenalectomía bilateral puede conducir a una curación inmediata de la hipercortisolemia con la insuficiencia suprarrenal resultante que requiere tratamiento de por vida. El síndrome de Nelson, que es un agrandamiento radiológico del tumor hipofisario, puede ocurrir en el 50 % de los pacientes después de la suprarrenalectomía. El tratamiento con radiación sirve como complemento después de la cirugía y la terapia médica (Russ et al., 2022).

En el adenoma secretor de TSH, la cirugía transesfenoidal es la opción de tratamiento preferida inicial que conduce a una cura en el 50% al 90% de los pacientes. Es crucial controlar el hipertiroidismo antes de la cirugía para evitar la tormenta tiroidea. El eutiroidismo prequirúrgico se logra mediante el uso de terapia médica antitiroidea como metimazol o SSA. Los pacientes que no se curan con cirugía pueden recibir tratamiento con SSA solo para disminuir los niveles de TSH y el tamaño del tumor, o en combinación con radioterapia (Russ et al., 2022).

Los macroadenomas pituitarios presentan desafíos formidables. La resección quirúrgica es el tratamiento principal para los adenomas hipofisarios gigantes; sin embargo, la resección total macroscópica es difícil de lograr debido en parte a la morfología común del tumor multilobulillar, la extensión supraselar y la invasión paraselar. Los desafíos en la resección de estos tumores dan como resultado un alto riesgo de morbilidad en comparación con los adenomas hipofisarios no gigantes. La mortalidad perioperatoria se ha estimado entre un 2 y un 10%. Las complicaciones menos graves incluyen diabetes insípida permanente, hipopituitarismo y fugas de líquido cefalorraquídeo. (Butterfield et al., 2022).

La mayoría de las glándulas pituitarias se visualizan de forma dinámica. Esto significa que se obtienen imágenes de la glándula en un plano coronal cada pocos segundos durante los primeros 2 minutos después de la mejora con el contraste. Según la intensidad del campo, el número de cortes y el número de promedios de señal, se pueden obtener imágenes de la glándula una vez cada 5 a 15 segundos. Inicialmente, estos estudios se realizaron utilizando una secuencia convencional de eco de espín ponderada en T1 que resultó en una baja relación señal-ruido y baja resolución, debido a la pequeña cantidad de promedios de señal y la disminución del tamaño de la matriz necesaria para adquirirlos dentro del marco de tiempo apropiado (Kucharczyk et al., 1994)

El problema del tiempo se resuelve parcialmente mediante el uso de técnicas de eco de gradiente, pero se encontró que estos se veían obstaculizados considerablemente por los artefactos de susceptibilidad que surgen del seno esfenoidal subyacente. Hoy en día, utilizamos una secuencia ponderada en T1 de espín rápido cuya velocidad de adquisición aumenta aún más mediante la adquisición de múltiples bobinas (en paralelo). Creemos que esta forma de adquisición da como resultado una señal

adecuada, una resolución adecuada y artefactos aceptables. Las imágenes dinámicas se reservaron inicialmente para pacientes con sospecha de lesiones pequeñas, como adenomas que provocan la enfermedad de Cushing. Actualmente, y por su facilidad de adquisición, se utilizan de forma rutinaria en todos los pacientes con sospecha de adenoma hipofisario, independientemente de su tipo histológico. Cabe señalar que la glándula pituitaria no se debe visualizar como un elemento aislado; eso es, las imágenes del cerebro necesitan ser evaluadas también. Para los adenomas productores de prolactina, el nivel de prolactina sérica puede proporcionar una idea "a priori" de la posibilidad de visualizar el tumor. Los niveles normales de prolactina sérica son de 0 a 20 ng/ml. En pacientes con valores inferiores a 50 ng/mL, es difícil visualizar el tumor y, en algunos pacientes, el aumento de los niveles hormonales se debe al llamado "efecto tallo". Este efecto de tallo ocurre como consecuencia de procesos que disminuyen la entrega de dopamina hipotalámica a los lactotrofos. Estas células luego responden a esta retroalimentación negativa aumentando su producción de prolactina. Lo contrario se llama el "efecto gancho". En esta situación, a pesar de los adenomas muy grandes, los niveles iniciales de prolactina pueden ser falsamente bajos (Amano et al., 2021; Castillo, 2005).

En pacientes con un nivel de prolactina de aproximadamente 100 ng/ml, existe aproximadamente un 50 % de posibilidades de identificar los adenomas; cuando el nivel de prolactina alcanza los 200 ng/ml, comúnmente se observa un adenoma. Los pacientes con un aumento significativo de la prolactina (1000 ng/ml) deben ser evaluados cuidadosamente en busca de extensión del tumor extraselar (particularmente a los senos cavernosos).²⁹ En nuestra institución, antes de la administración de contraste, obtenemos vistas hipofisarias dedicadas utilizando imágenes coronales ponderadas en T1 y T2, de 3 mm de espesor, con un campo de visión de 180 mm y con un promedio de 2 y 1 señal, respectivamente (Castillo, 2005).

Las imágenes ponderadas en T2 se realizan con supresión de grasa y las imágenes en T1 con adquisición paralela rápida de eco de espín (factor de aceleración = 9). Luego, el paciente generalmente recibe una dosis estándar de gadolinio por vía intravenosa (si se dispone de un acceso venoso adecuado) con un inyector eléctrico. La adquisición de la serie dinámica comienza con la inyección; Se adquieren

5 cortes coronales de 3 mm de espesor (este protocolo debe variarse para lesiones más grandes, ya que fue diseñado para la detección de microadenomas). Esta adquisición se repite aproximadamente cada 11 segundos por un total de 2 minutos. La secuencia se adquiere con 2 adquisiciones de señal, un factor de aceleración de 3 y una matriz rectangular de 256. Aunque estas imágenes brindan información adecuada para el diagnóstico, luego se debe repetir la secuencia coronal T1 sin adquisición paralela, con 2 promedios de señal y una matriz rectangular de 512; todos estos parámetros dan como resultado imágenes de muy alta resolución espacial (Castillo, 2005).

Los adenomas hipofisarios pueden extenderse lateralmente hacia la región paraselar, ya sea por desplazamiento de la pared medial del seno cavernoso o por penetración dural e invasión del seno cavernoso. La invasión del seno cavernoso indica un comportamiento agresivo del tumor (Connor et al., 2014), aumenta la probabilidad de remanente tumoral posquirúrgico y reduce la posibilidad de remisión endocrinológica en tumores funcionantes (Kim et al., 2009; Ramm-Pettersen et al., 2011)

La RM posoperatoria se utiliza para detectar dicho tumor paraselar residual (Kim et al., 2009) Se realiza convencionalmente a los 3 a 4 meses después de la extirpación del tumor, lo que permite la regresión tardía de los cambios posoperatorios. Si se observa un remanente tumoral macroscópico generalmente se recomienda más radioterapia o terapia farmacológica para disminuir su potencial de crecimiento (Kim et al., 2009)

Para anticipar la presencia de invasión del seno cavernoso, se han explorado varias características de RM preoperatoria por su capacidad para predecir si la extensión lateral del tumor se debe a la infiltración del seno cavernoso en lugar de al desplazamiento. Estos criterios de RM se han correlacionado con la presencia de invasión del seno cavernoso en la cirugía (Nakasu et al., 2001) o si hay infiltración dural en la histología (Kim et al., 2009). Aunque esta es una información valiosa, es la presencia de tumor paraselar residual en la RM posoperatoria lo que dicta el tratamiento y el pronóstico subsiguientes, más que la evidencia de la invasión paraselar en sí.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica preferida para obtener imágenes de la glándula pituitaria. Sus exquisitas resoluciones espaciales y de contraste permiten la identificación de anomalías, y su rápida resolución temporal permite evaluar indirectamente su suministro de sangre con imágenes dinámicas. El gran tamaño de los adenomas podría reducir la probabilidad de resección total de los adenomas, afectando el pronóstico y la tasa de recurrencia. Se ha examinado el efecto del tamaño del adenoma sobre la extensión de la resección del adenoma y se ha observado que los adenomas hipofisarios de más de 10 cm³ de tamaño tenían más probabilidades de tener residuos postoperatorios. Se realizó resección total en el 85,3% (29/34) de pacientes con adenomas < 1 cm, el 44,3% (31/70) con adenomas de 1-2 cm, el 30,6% (19/62) con adenomas de 2-3 cm, 7% (4/57) con adenomas de 3-4 cm y 15% (3/20) con adenomas >4 cm (Hofstetter et al., 2012). También se ha señalado que el tamaño del tumor se asocia con un mayor riesgo de recurrencia (Zielinski et al., 2020).

En la actualidad, el diagnóstico y la evaluación de los tumores hipofisarios se basan principalmente en la RM. La señal de RM puede reflejar las características histológicas del adenoma de hormona de crecimiento, y la intensidad de la señal T2 está significativamente relacionada con sus subtipos histológicos. En imágenes ponderadas en T2 (T2WI), la mayoría de los adenomas densamente granulados muestran una intensidad de señal baja, mientras que los adenomas escasamente granulados muestran una intensidad de señal alta y son más agresivos y de mayor tamaño. La secuencia T2 única puede no reflejar completamente las características de los subtipos de adenomas de hormona de crecimiento (Liu et al., 2022; Sanei Taheri et al., 2019).

Hofstetter y cols., (2012) determinaron un umbral volumétrico para lesiones con alta morbilidad perioperatoria y alta tasa de resección subtotal después de la cirugía endoscópica endonasal. Para esto analizaron una base de datos recolectada prospectivamente de 71 pacientes sometidos a abordajes transesfenoidales endoscópicos para macroadenomas (diámetro > 1 cm). La extensión de la resección se calculó en función del análisis volumétrico de la resonancia magnética realizada con contraste pre y posoperatoria. En la regresión logística multivariante, dos factores predijeron negativamente la resección total bruta (RTB). Un umbral de 10

cm³ fue un predictor más fuerte de RTB y riesgo de complicaciones que las mediciones basadas en el diámetro.

Onofre y cols, (2018) evaluaron los volúmenes pre y postoperatorios de macroadenomas hipofisarios antes, inmediatamente después de la cirugía y en el seguimiento, y explorar posibles asociaciones y correlaciones entre estos cambios y síntomas, para esto revisaron retrospectivamente las RM preoperatorias y posoperatorias a las 24 horas ya los 3, 6 y 9 meses de seguimiento en 146 pacientes intervenidos de macroadenomas hipofisarios. El volumen tumoral preoperatorio medio fue de 24,66 (IC95% 14-35,32). Los síntomas más comunes fueron anomalías de los nervios craneales/visuales (65 %) y dolores de cabeza (56 %). Inmediatamente después de la cirugía, los síntomas persistieron sin cambios significativos en todos los pacientes. Se observó una disminución progresiva del volumen del tumor durante el seguimiento y los síntomas mejoraron en el 78 % de los pacientes. A pesar de que no hubo evidencia de imagen de quiasma o compresión del seno cavernoso, 32 pacientes no mostraron mejoría de los síntomas. Los autores concluyeron que la duración de los síntomas antes de la cirugía es un factor más importante que el volumen de resección del tumor solo cuando se considera el resultado de los síntomas a largo plazo.

Guinto-Nishimura (2020) realizó resonancia magnética preoperatoria en pacientes con macroadenoma hipofisario no funcional para determinar la gravedad del tumor solo y en asociación con el pedúnculo cerebeloso derecho en 26 pacientes mostró que el volumen del tumor preoperatorio fue de $28,7 \pm 26,3$ cm³ no se asoció significativamente con la consistencia del tumor y por lo tanto con el resultado postquirúrgico.

Cai y cols., (2021) realizaron un estudio para establecer las variables que le ayudaran a construir un nomograma para la predicción preoperatoria de fuga de líquido cefalorraquídeo en cirugía hipofisaria endoscópica para lo cual estudiaron 232 pacientes que se sometieron a una resección endoscópica de adenoma hipofisario. Los resultados mostraron que la altura del tumor y la albúmina fueron los factores de riesgo independientes para la fuga de líquido cefalorraquídeo.

Hassani y cols., (2022) investigaron retrospectivamente la relación entre las características preoperatorias de la RM y la función pituitaria después de la cirugía del MAHNF en 44 pacientes atendidos entre 2016 y 2018. Los datos de imágenes de resonancia magnética preoperatoria y posoperatoria se recuperaron del sistema de registro electrónico. Hubo una relación inversa significativa entre el tamaño del tumor preoperatorio y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) postoperatoria (OR: 0,99; 0,18 – 0,003, $p = 0,04$). Además, se encontró una correlación positiva significativa entre el nivel de prolactina después de la cirugía y el tamaño del tumor antes de la cirugía (OR: 5,29; 1,65, 8,92, $p = 0,006$). Se concluyó que el tamaño y el volumen del adenoma antes de la cirugía son los principales determinantes de la reconstrucción morfológica normal de la hipófisis.

Lu y cols, (2022) evaluaron los factores clínicos asociados con la recurrencia del tumor y construir un nomograma basado en los factores de riesgo identificados para predecir la recurrencia posoperatoria en pacientes con adenomas hipofisarios (AP) que se sometieron a una resección macroscópica total (GTR) por lo cual realizaron un estudio retrospectivo en 829 pacientes. El tamaño del tumor se identificó como predictor independientes de recurrencia de los adenomas de la pituitaria.

CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1 Materiales

3.1.1 Lugar de la investigación

La investigación planteada se efectuará en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo del instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, una casa de salud que se encuentra ubicada al sur de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, en la parroquia Ximena, rodeada hacia el este por la Av. 25 de julio, al norte por la Av. Ernesto Albán, al Sur por el 3er callejón 46B SO y al oeste por la Av. 1 SO. Es una institución de salud de Tercer Nivel de Atención y Tercer nivel de complejidad que cuenta con aproximadamente 400 camas. Ofrece el servicio de Imágenes y Neurocirugía,

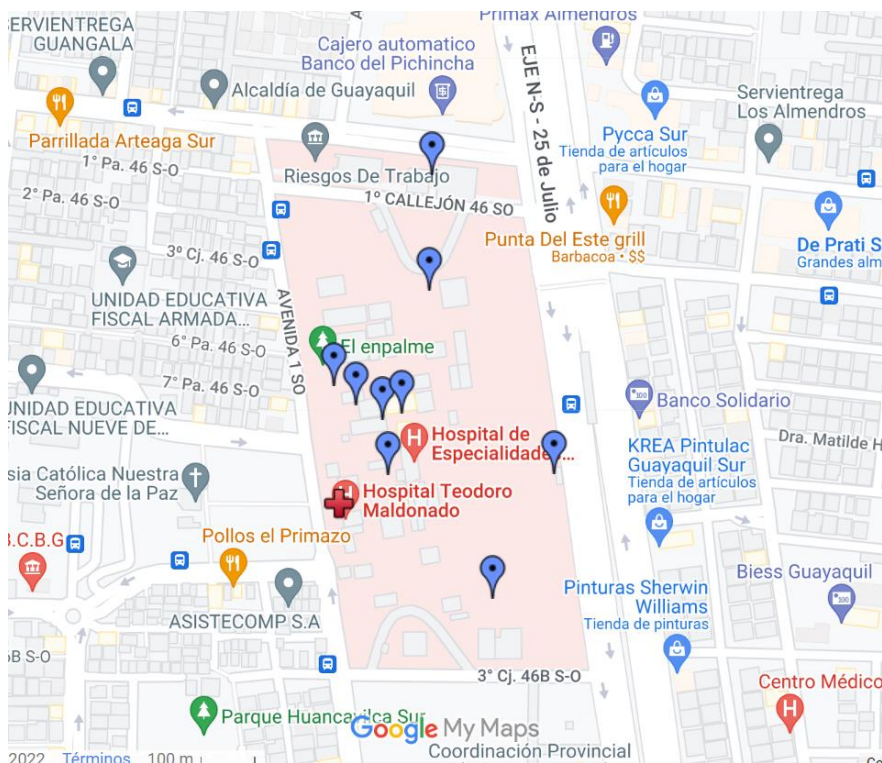


Figura 1. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (Google Maps, 2022)⁴

3.1.2 Periodo de la investigación

El periodo de investigación comprenderá el intervalo de tiempo comprendido desde el 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

3.1.3 Recursos empleados

Para el desarrollo del presente estudio se han considerado necesarios la implicancia de los siguientes recursos y presupuestos.

- Recursos humanos

Dentro de los recursos humanos se debe citar a la Dra. Sabrina Velásquez González ya los pacientes que formaran parte de la muestra, parte de vital importancia para la recolección de datos y desarrollo del paciente.

- Recursos Institucionales

Entre los recursos institucionales los involucrados en la ejecución de este trabajo se puede citar a la Universidad de Guayaquil, el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

- Recursos de documentación

Entre los recursos de documentación que participan en este proyecto se encuentran artículos científicos, libros.

3.1.4 Población y muestra

Población

La población estará constituida por pacientes con MaHNF atendidos en el hospital Teodoro Maldonado Carbo, que fueron intervenidos quirúrgicamente por resección transesfenoidal.

Muestra

Se puede definir como un subconjunto o parte del universo o población en que se llevara a cabo la investigación (Cochabamba, 2004).

Para definir el tamaño de la muestra a estudiar se empleó la siguiente fórmula estadística para el cálculo de poblaciones finitas, destacando que para el desarrollo de esta se empleo un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%.

$$x = \frac{N * Z^2 * S^2}{d^2(N - 1) + Z^2 S^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

N = tamaño de la población

Z = valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza

S² = varianza de la población en estudio (que es el cuadro de la desviación estándar y puede obtenerse de estudios similares o pruebas piloto)

d = nivel de precisión absoluta, referido a la amplitud de intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable de estudio.

Una vez aplicada la fórmula se obtuvo un tamaño de muestra de 386 pacientes.

3.2 Métodos

3.2.1 Tipo de investigación

- La investigación será cuantitativa ya que la hipótesis se comprobará a partir del análisis de valores numéricos.
- Se realizará una investigación de nivel relacional ya que se establecerá la existencia de asociación.

3.2.2 Diseño de la investigación

- La presente investigación será descriptiva ya que tiene como finalidad definir, clasificar, catalogar o caracterizar el objeto de estudio.
- El estudio por efectuarse será observacional ya que el investigador no manipulará variables
- Se llevará a cabo una investigación analítica ya que se buscará establecer asociación.
- El estudio será retrospectivo ya que la toma de datos se hace a partir de información que ya consta en el expediente médico.

Descriptivo: acredita la particularidad y resalta los detalles de las propiedades y particularidades distinguibles del estudio dentro de un contexto determinado, además de medir datos y reportar información sobre los aspectos a investigar (Hernández & Mendoza, 2018).

Observacional: Los estudios observacionales conciernen a diseños de exploración cuyo empeño es la observación y recolección de acontecimientos sin inmiscuirse en la trayectoria originaria de las mismas (Manterola, 2014).

Retrospectivos: el resultado de interés ya se ha producido (o no ha producido, por ejemplo, en los controles) en cada individuo en el momento en que se inscribe, los datos se recopilan a partir de registros o pidiendo a los participantes que recuerden las exposiciones (Hernández, Fernández, & Baptista, 2017).

Analítico: se caracterizan porque pretenden descubrir una hipotética relación entre algún factor de riesgo y un determinado efecto, es decir, pretenden establecer una relación causal entre dos fenómenos naturales (Veiga de Cabo et al, 2008).

3.2.3 Técnica e instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos de este trabajo se utilizará la observación, mediante una ficha de registro estructurada en secciones que permitieran recolectar las variables requeridas en los objetivos de la investigación. Previo a ello se solicitará Consentimiento Informado solicitado a la institución, cuya información consta el Software de Gestión de Historia clínica electrónica MIS-AS400 IBM® del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Para cumplir con los objetivos de la investigación, los datos serán recolectados de los archivos del Hospital, mediante la visualización directa de las imágenes que se encuentran dentro del paquete informativo del Hospital (PACS) para en forma individualizada proceder a recopilar la información.

Mediante el acceso a la historia clínica única en la base informática del sistema AS400, se obtuvieron mediante una base de datos, a través de una matriz de observación que consistirá en un formulario que contiene los siguientes parámetros. Identificación del paciente, frecuencia de edad y género, aspectos radiológicos e informe de resonancia magnética, resultados perioperatorios posteriores a la cirugía transesfenoidal Endoscópica relacionados con el grado de resección tumoral, evaluación endocrinológica de las concentraciones plasmáticas e informe de estudio histológico.

3.2.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.4.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión están dados por el conjunto de características principales que están en relación con el problema que generó la investigación (Morgan, 2008). Fueron considerados como criterios de inclusión los siguientes: 1) pacientes atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2) pacientes con diagnóstico de macroadenoma Hipofisario no funcionante 3) pacientes que se han realizado estudios

de imagen por RM 4) pacientes que se realizaron cirugía transesfenoidal endoscópica
5) pacientes mayores de 18 años.

3.2.4.2 Criterios de exclusión

Criterios de exclusión se refiere a las condiciones o características que presentan los participantes y que pueden alterar o modificar los resultados, que en consecuencia los hacen no elegibles para el estudio (Borda Pérez, 2009). Fueron excluidos del estudio los siguientes: 1) pacientes integralmente no atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2) pacientes que no se realizaron el estudio de imagen de RM 3) pacientes cuyas historias clínicas no tengan completos los datos necesarios para la investigación 4) pacientes que no se realizaron cirugía transesfenoidal endoscópica 5) pacientes menores de 18 años.

3.2.5 Análisis de resultados

Las variables continuas y discretas se describirán mediante número (porcentaje) y mediana, respectivamente. Para comparar las variables nominales se empleará la prueba de Chi-cuadrado de homogeneidad y para medir el impacto de los hallazgos de la RM (tamaño del tumor, volumen del tumor, tejido hipofisario y los resultados) en relación con el éxito o complicaciones se utilizará la prueba de T de Student Fisher, considerándose significativos valores de $p < 0.01$. Para establecer el umbral del volumen del tumor y el valor global del método se construirá una curva característica de funcionamiento del receptor (ROC, por sus siglas en inglés) y se calculará el Área Bajo la Curva (ABC). Una vez establecido el punto de corte se estimará el riesgo indirecto de eventos adversos calculando la Razón de exceso (OR, por sus siglas en inglés) y su IC95%; se tomará en cuenta un valor de >1 como punto de corte para estimar la existencia de riesgo.

3.2.6 Consideraciones éticas

El trabajo de investigación se realizará siempre bajo términos éticos, preservando la integridad de los pacientes, como indica el Informe de Belmont (1979) en los principios éticos y normas para el desarrollo de las investigaciones que involucran a seres humanos (Hardy-Pérez y Roveló-Lima, 2015). Tampoco violará los principios éticos básicos establecidos por las Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los

Estudios Epidemiológicos de 1991 (Bánkowski et al., 1991) y 2009 (CIOMS y WHO, 2009). La investigación también se enmarcará en los Artículo 350 de la Constitución de la República del Ecuador (Asamblea Constituyente), Artículo. 8. Inciso f. LS, 2010 (Asamblea Nacional, 2010), Art 12, inciso d. Ley Orgánica de Educación Superior, 2010 (Asamblea Nacional, 2010), Art. 138. Ley orgánica de Educación superior, 2010 (Asamblea Nacional, 2010) y en la Ley Orgánica de Educación Superior

3.2.6 Cuadro de operacionalización de las variables

OBJETIVOS	VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
Caracterizar etaria, sexual y clínicamente a los pacientes de la muestra	Edad Sexo	Edad: periodo en el que transcurre la vida de un ser vivo. Sexo: características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres Clínicamente: Son los indicios provenientes del examen clínico, pacientes con síntomas endocrinos (pruebas hormonales alteradas o no) y presencia de síntomas neurológicos.	Edad en años 15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 ≥70 años Características fenotípicas <ul style="list-style-type: none">• Masculino• Femenino Evaluación endocrinológica <ul style="list-style-type: none">• Funcionantes• No funcionantes Tipo de MaHNF <ul style="list-style-type: none">• Gonadotropo• Nulo• No Gonadotropo silente	Fa (n) Fr (%)
Umbral Volumétrico del MaHNF por RM	Volumen prequirúrgico (cm ³)	Volumen: magnitud definida como la extensión en tres dimensiones de una lesión.	<ul style="list-style-type: none">• 10 (cm³)• 15 (cm³)• 20 (cm³)• 25 (cm³)	Fa (n) Fr (%)
Clasificar los Resultados perioperatorios para la resección del MaHNF	Resección completa Resección subtotal Resección parcial Complicaciones	Resección completa: sin evidencia de restos tumorales visibles en la Resonancia magnética de control Resección subtotal: cuando se consigue una resección de más del 80% del tumor inicial. Resección parcial: resección inferior al 80 % del volumen del MaFNF Complicaciones: resultado desfavorable posterior a la intervención quirúrgica (cirugía transesfenoidal)	Resección completa: <ul style="list-style-type: none">• Si• No Resección subtotal: <ul style="list-style-type: none">• Si• No Resección parcial: <ul style="list-style-type: none">• Si• No Complicaciones perioperatorias: <ul style="list-style-type: none">• Diabetes insípida• Fugas de LCR• Hipopituitarismo• Apoplejía Hipofisiaria• Hemianopsia bitemporal• Hematoma selar	Fa (n) Fr (%)
Identificar el punto de corte del tamaño de los MaHNF que se relaciona con el mayor riesgo de eventos adversos en el perioperatorio.	Tamaño Invasión	Tamaño: dimensión física que determina la extensión máxima de una lesión. Invasión: propagación local, del tumor primitivo, a estructuras vecinas, que incrementa el riesgo de eventos adversos (clasificación Knosp, utilizada para valorar el grado de invasión al seno cavernoso)	Tamaño de la lesión <ul style="list-style-type: none">• <10 mm• > 10 mm Clasificación Knosp <ul style="list-style-type: none">• Grado 0• Grado 1• Grado 2• Grado 3• Grado 4	Fa (n) Fr (%)

3.2.9 Presupuesto

Tabla 2 Costo del personal de Investigación

Código	Rubro	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total (\$)
01 personal				
01.1	Estadígrafo/Metodólogo	1	\$ 500.00	\$ 500.00
			Total	\$ 500.00

Tabla 3 Costo del Material de investigación

Código	Rubro	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total (\$)
02 materiales y Suministros				
02.1	Resma de Hojas	1	\$ 4.50	\$ 4.50
02.2	Tinta para impresora	1	\$ 80.50	\$ 80.50
			Total	\$ 85.00

Tabla 4 Costo del personal de Investigación o Servicio

Código	Rubro	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total (\$)
03 servicios				
03.1	Encuadernado	3	\$ 7.00	\$ 21.00
03.2	Gastos varios (10%)			\$ 72.89
			Total	\$ 60.60

Tabla 5 Costo Total de la Investigación

Código	Rubro	Costo Total (\$)
03.0	Personal	\$ 600.00
01.0	Materiales y suministros	\$ 82.90
02.0	Servicios	\$ 118.89
	Total	\$ 801.79

BIBLIOGRAFÍA

- Agustsson, T. T., Baldvinsdottir, T., Jonasson, J. G., Olafsdottir, E., Steinthorsdottir, V., Sigurdsson, G., Thorsson, A. V., Carroll, P. V., Korbonits, M. y Benediktsson, R. (2015). The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: A nationwide population-based study. *European Journal of Endocrinology*, 173(5), 655–664. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0189>
- AlMalki, M. H., Ahmad, M. M., Brema, I., AlDahmani, K. M., Pervez, N., Al-Dandan, S., AlObaid, A. y Beshyah, S. A. (2020). Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. *Clinical Medicine Insights. Endocrinology and Diabetes*, 13, 1179551420932921. <https://doi.org/10.1177/1179551420932921>
- Almutairi, R. D., Muskens, I. S., Cote, D. J., Dijkman, M. D., Kavouridis, V. K., Crocker, E., Ghazawi, K., Broekman, M. L. D., Smith, T. R., Mekary, R. A. y Zaidi, H. A. (2018). Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. Microscopic transsphenoidal surgery: A meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, 160(5), 1005–1021. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3438-z>
- Amano, T., Masumoto, T., Akutsu, H., Sakamoto, N., Hoshiai, S., Mori, K. y Nakajima, T. (2021). The utility of dynamic MRI in differentiating the hormone-producing ability of pituitary adenomas. *Japanese Journal of Radiology*, 39(8), 741–748. <https://doi.org/10.1007/s11604-021-01121-9>
- Ley Orgánica de Educación Superior, Registro Oficial (2010). <https://www.ces.gob.ec/documentos/Normativa/LOES.pdf>
- Bánkowski, Z., Bryant, J. H. y Last, J. M. (1991). *Ethics and epidemiology: International guidelines proceedings of the XXVth CIOMS Conference*,

Geneva, Switzerland, 7-9 November 1990. CIOMS. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/1991_INTERNATIONAL_GUIDELINES.pdf

Budny, B., Karmelita-Katulaska, K., Stajgis, M., Žemojtel, T., Ruchała, M. y Ziemnicka, K. (2020). Copy Number Variants Contributing to Combined Pituitary Hormone Deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165757>

Butterfield, J. T., Araki, T., Guillaume, D., Tummala, R., Caicedo-Granados, E., Tyler, M. A. y Venteicher, A. S. (2022). Estimating Risk of Pituitary Apoplexy after Resection of Giant Pituitary Adenomas. *Journal of Neurological Surgery. Part B, Skull Base*, 83(Suppl 2), e152-e159. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722993>

Cai, X., Zhu, J., Yang, J., Tang, C., Yuan, F., Cong, Z. y Ma, C. (2021). Development and Validation of Nomogram to Preoperatively Predict Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leakage in Endoscopic Pituitary Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, 11, 719494. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.719494>

Castañeda, J., Mora, H., Torres, L., Criollo Jeferson, Sola, J. y Cedeño, W. (2018). Evolución de pacientes con adenoma hipofisario después de resección quirúrgica vía transesfenoidal en Hospital Teodoro Maldonado. *Revista Científica INSPILIP*, 2(1), 34–39. <https://doi.org/10.31790/inspilip.v2i1.34.g39>

Castillo, M. (2005). Pituitary gland: Development, normal appearances, and magnetic resonance imaging protocols. *Topics in Magnetic Resonance Imaging : TMRI*, 16(4), 259–268. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.0000224682.91253.15>

Chen, Q., Zhou, D., Abdel-Malek, Z., Zhang, F [Fengli], Goff, P. S., Sviderskaya, E. V., Wakamatsu, K., Ito, S., Gross, S. S. y Zippin, J. H. (2021). Measurement of Melanin Metabolism in Live Cells by U-13C-L-Tyrosine Fate Tracing Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *The Journal of Investigative Dermatology*, 141(7), 1810-1818.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.007>

- CIOMS y WHO. (2009). *International ethical guidelines for epidemiological studies*. CIOMS. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf
- Connor, S. E. J., Wilson, F. y Hogarth, K. (2014). Magnetic resonance imaging criteria to predict complete excision of parasellar pituitary macroadenoma on postoperative imaging. *Journal of Neurological Surgery. Part B, Skull Base*, 75(1), 41–46. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1353362>
- Daly, A. F [Adrian F.], Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A [Maria A.] y Beckers, A. (2006). High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(12), 4769–4775. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
- Di Maio, S., Biswas, A., Vézina, J. L., Hardy, J. y Mohr, G. (2012). Pre- and postoperative magnetic resonance imaging appearance of the normal residual pituitary gland following macroadenoma resection: Clinical implications. *Surgical Neurology International*, 3, 67. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.97534>
- Dineen, R., Stewart, P. M. y Sherlock, M. (2017). Acromegaly. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 110(7), 411–420. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw004>
- Echeverría-Lolín, I. y Mancero-Merino, A. (2016). *Caracterización de adenomas ipofisarios en el Hospital Universitario de la ciudad de Guayaquil (2013-2015)*. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/5316>
- Fernandez, A., Karavitaki, N. y Wass, J. A. H. (2010). Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*, 72(3), 377–382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
- Ferrante, E., Ferraroni, M., Castrignanò, T., Menicatti, L., Anagni, M., Reimondo, G., Del Monte, P., Bernasconi, D., Loli, P., Faustini-Fustini, M., Borretta, G.,

Terzolo, M., Losa, M., Morabito, A., Spada, A., Beck-Peccoz, P. y Lania, A. G. (2006). Non-functioning pituitary adenoma database: A useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*, 155(6), 823–829. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02298>

Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., Boguszewski, C. L., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Carmichael, J. D., Casanueva, F. F., Castinetti, F., Chanson, P., Findling, J., Gadelha, M [Mônica], Geer, E. B., Giustina, A., Grossman, A., Gurnell, M., . . . Biller, B. M. K. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(12), 847–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)

Freda, P. U., Beckers, A. M., Katznelson, L., Molitch, M. E., Montori, V. M., Post, K. D. y Vance, M. L [Mary Lee] (2011). Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(4), 894–904. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1048>

García-Iñiguez, J. y Barahon-Ulloa, W. (2018). *Características de adenomas hipofisarios en el hospital José Carrasco Arteaga". Cuenca, 2012 - 2016* [Tesis]. Universidad de Cuenca, Cuenca. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/31050>

Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., Ben-Shlomo, A., Biermasz, N., Biller, B., Boguszewski, C., Bolanowski, M., Bollerslev, J., Bonert, V., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Casanueva, F., Chanson, P., Clemmons, D., Fleseriu, M., Formenti, A. M., Freda, P., Gadelha, M [Monica], . . . Melmed, S. (2020). Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 21(4), 667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>

Google Maps. (2022). *Ubicación Geográfica. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.* Google Maps.

<https://www.google.com/maps/d/u/0/viewer?mid=1nuwt444BWOylHDoFvZIGftFY8iM&hl=es&ll=-2.2322240009328222%2C-79.89839450000001&z=17>

Gualancañay-Guashpa, F. (2016). *Utilidad de la Resonancia Magnética en la detección de Adenomas Hipofisarios en pacientes de entre 20 a 50 años de edad atendidos en el hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito durante un periodo comprendido de junio a diciembre de 2015* [Tesis]. Universidad Central, Quito, Ecuador. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/8046/1/T-UCE-0006-047.pdf>

Guinto-Nishimura, G. Y., Ramirez, J., Ortega-Porcayo, L. A., Marrufo-Meléndez, O., Alcocer, V., Ballesteros-Zebadua, P. y Gómez-Amador, J. (2020). Accuracy of Preoperative MRI for Predicting Tumor Consistency in Non-functioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 67(Supplement_1). https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa447_856

Hardy-Pérez, A. E. y Roveló-Lima, J. E. (2015). Moral, ética y bioética. Un punto de vista práctico. *Medicina E Investigación*, 3(1), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.007>

Hashemi-Madani, N., Emami, Z. y E Khamseh, M. (2021). International Scientific Collaboration on Pituitary Research: A Social Network Analysis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 35, 194. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.194>

Hassani, B., Hashemi-Madani, N., Ataee Kachuee, M. y Khamseh, M. E. (2022). Magnetic resonance imaging characteristics predict pituitary function in non-functional pituitary macro-adenoma undergoing trans-sphenoidal surgery. *BMC Medical Imaging*, 22(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00787-5>

Hofstetter, C. P., Nanaszko, M. J., Mubita, L. L., Tsiouris, J., Anand, V. K. y Schwartz, T. H. (2012). Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Pituitary*, 15(3), 450–463. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0350-z>

- Huang, Y., Wang, M., Wu, J., Lin, K., Wang, S. y Zhang, F [Fangfang] (2022). Risk factors for delayed postoperative hyponatremia in patients with non-functioning pituitary adenomas undergoing transsphenoidal surgery: A single-institution study. *Frontiers in Neurology*, 13, 945640. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.945640>
- Juknytė, G., Laurinaitė, I., Vilkevičiūtė, A., Gedvilaitė, G., Glebauskienė, B., Kriaučiūnienė, L. y Liutkevičienė, R. (2021). Tbx15 rs98422, DNMT3 rs1011731, RAD51B rs8017304, and rs2588809 Gene Polymorphisms and Associations With Pituitary Adenoma. *In Vivo (Athens, Greece)*, 35(2), 815–826. <https://doi.org/10.21873/invivo.12322>
- Kim, M.-S., Jang, H.-D. y Kim, O.-L. (2009). Surgical results of growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 45(5), 271–274. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.45.5.271>
- Kucharczyk, W., Bishop, J. E., Plewes, D. B., Keller, M. A. y George, S. (1994). Detection of pituitary microadenomas: Comparison of dynamic keyhole fast spin-echo, unenhanced, and conventional contrast-enhanced MR imaging. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 163(3), 671–679. <https://doi.org/10.2214/ajr.163.3.8079866>
- Lin, K., Lu, L [Lingling], Pei, Z., Mu, S., Huang, S. y Wang, S. (2022). Predictive factors for delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery in patients with pituitary adenomas. *Endocrine Connections*, 11(1). <https://doi.org/10.1530/EC-21-0497>
- Liu, C.-X., Wang, S.-Z., Heng, L.-J., Han, Y., Ma, Y.-H., Yan, L.-F., Yu, Y., Wang, W., Hu, Y.-C. y Cui, G.-B. (2022). Predicting Subtype of Growth Hormone Pituitary Adenoma based on Magnetic Resonance Imaging Characteristics. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 46(1), 124–130. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>
- López-Ruiz, J., Dayoub-Mejías, L. y Troncone, M. (2021). Caracterización de pacientes con tumores hipofisarios en la consulta del servicio de

endocrinología del hospital Vargas de Caracas, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 19(3), 138–148. <https://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2021/12/RVEN.-Vol-19-No-3-An%CC%83o-2021.pdf>

Lu, L [Liang], Wan, X., Xu, Y., Chen, J., Shu, K. y Lei, T. (2022). Development and Validation of a Prognostic Model for Post-Operative Recurrence of Pituitary Adenomas. *Frontiers in Oncology*, 12, 882049. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882049>

Nakasu, Y., Nakasu, S., Ito, R., Mitsuya, K., Fujimoto, O. y Saito, A. (2001). Tentorial enhancement on MR images is a sign of cavernous sinus involvement in patients with sellar tumors. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1528–1533.

Ntali, G., Capatina, C., Fazal-Sanderson, V., Byrne, J. V., Cudlip, S., Grossman, A. B., Wass, J. A. H. y Karavitaki, N. (2016). Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: Systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *European Journal of Endocrinology*, 174(2), 137–145. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0967>

Onofrj, V., Vallejo, C., Puac, P., Zamora, C. y Castillo, M. (2018). Relationship between postoperative volume of macroadenomas and clinical outcome after endoscopic trans-sphenoidal resection. *The Neuroradiology Journal*, 31(6), 565–571. <https://doi.org/10.1177/1971400918791699>

Pellegata, N. S., Quintanilla-Martinez, L., Siggelkow, H., Samson, E., Bink, K., Höfler, H., Fend, F., Graw, J. y Atkinson, M. J. (2006). Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(42), 15558–15563. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603877103>

Raappana, A., Koivukangas, J., Ebeling, T. y Pirilä, T. (2010). Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(9), 4268–4275. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0537>

- Ramm-Pettersen, J., Berg-Johnsen, J., Hol, P. K., Roy, S., Bollerslev, J., Schreiner, T. y Helseth, E. (2011). Intra-operative MRI facilitates tumour resection during trans-sphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Acta Neurochirurgica*, 153(7), 1367–1373. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1004-7>
- Russ, S., Anastasopoulou, C. y Shafiq, I. (2022). *StatPearls: Pituitary Adenoma*.
- Samperi, I., Lithgow, K. y Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>
- Sanei Taheri, M., Kimia, F., Mehrnahad, M., Saligheh Rad, H., Haghhighatkah, H., Moradi, A., Kazerooni, A. F., Alviri, M. y Absalan, A. (2019). Accuracy of diffusion-weighted imaging-magnetic resonance in differentiating functional from non-functional pituitary macro-adenoma and classification of tumor consistency. *The Neuroradiology Journal*, 32(2), 74–85. <https://doi.org/10.1177/1971400918809825>
- Seejore, K., Alavi, S. A., Pearson, S. M., Robins, J. M. W., Alromhain, B., Sheikh, A., Nix, P., Wilson, T., Orme, S. M., Tyagi, A., Phillips, N. y Murray, R. D. (2021). Post-operative volumes following endoscopic surgery for non-functioning pituitary macroadenomas are predictive of further intervention, but not endocrine outcomes. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00777-8>
- Staatjes, V. E., Togni-Pogliorini, A., Stumpo, V., Serra, C. y Regli, L. (2021). Impact of intraoperative magnetic resonance imaging on gross total resection, extent of resection, and residual tumor volume in pituitary surgery: Systematic review and meta-analysis. *Pituitary*, 24(4), 644–656. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01147-2>
- Stalldecker, G., Ballarino, C., Diez, S. y Mallea-Gil, M. (2019). Adenomas hipofisarios en pacientes añosos. *Medicina (Buenos Aires)*(79), 191–196. <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-no-3-indice/adenomas-hipofisarios/>

- Stratakis, C. A [C. A.], Kirschner, L. S. y Carney, J. A. (2001). Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(9), 4041–4046. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>
- Tahara, S., Hattori, Y., Suzuki, K., Ishisaka, E., Teramoto, S. y Morita, A. (2022). An Overview of Pituitary Incidentalomas: Diagnosis, Clinical Features, and Management. *Cancers*, 14(17). <https://doi.org/10.3390/cancers14174324>
- Tichomirowa, M. A [M. A.], Daly, A. F [A. F.] y Beckers, A [A.] (2009). Familial pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine*, 266(1), 5–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02109.x>
- Varlamov, E. V., McCartney, S. y Fleseriu, M. (2019). Functioning Pituitary Adenomas - Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *European Endocrinology*, 15(1), 30–40. <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.1.30>
- Yu, S.-Y., Du, Q., Yao, S.-Y., Zhang, K.-N., Wang, J., Zhu, Z. y Jiang, X.-B. (2018). Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(3), 2023–2027. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13445>
- Zheng, J., Chen, W., Huang, D., Wang, Y., Zheng, D., Zhou, L., Brelén, M. E. y Huang, Z. (2021). Ocular symptoms as the initial clinical manifestations in patients with extraocular tumors. *Annals of Translational Medicine*, 9(6), 497. <https://doi.org/10.21037/atm-21-830>
- Zielinski, G., Ozdarski, M., Maksymowicz, M., Szamotulska, K. y Witek, P. (2020). Prolactinomas: Prognostic Factors of Early Remission After Transsphenoidal Surgery. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00439>